



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

2014/2015

Ana Esperança Pinto Pedrosa  
Carcinoma do reto com metástases  
hepáticas síncronas. Que opções  
terapêuticas?

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Esperança Pinto Pedrosa  
Carcinoma do reto com metástases  
hepáticas síncronas. Que opções  
terapêuticas?

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cirurgia Geral**

**Tipologia: Dissertação**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:**

**Mestre Elisabete Barbosa**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:**

**Acta Médica Portuguesa**

março, 2015

FMUP

Eu, Ana Esperança Pinto Pedrosa, abaixo assinado, nº mecanográfico 200903596, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Ana Esperança Pinto Pedrosa

**Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO**

NOME

Ana Esperança Pinto Pedrosa

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13915825

mimed09193@med.up.pt

912477610

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

200903596

março 2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Cirurgia Geral

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

ORIENTADOR

Dra. Elisabete Barbosa

COORDENADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/~~Monografia~~ (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Ana Esperança Pinto Pedrosa

## **Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?**

---

Rectal carcinoma with synchronous liver metastases. What therapeutic options?

Ana Pedrosa<sup>1</sup>, Elisabete Barbosa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar São João, EPE

Correspondência: Ana Pedrosa – Faculdade de Medicina da Universidade do Porto,  
Alameda Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

*Email:* mimed09193@med.up.pt

## **Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?**

### **Resumo**

**Introdução:** O carcinoma colorretal é a terceira neoplasia maligna mais frequente nos EUA. Neste estudo pretende-se sistematizar o tratamento dos doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas (CRm) no Centro Hospitalar São João (CHSJ) e comparar com o recomendado na literatura.

**Materiais e métodos:** Foram recolhidos dados dos 73 doentes com CRm apresentados em Consulta de Grupo Oncológico Colorretal no CHSJ entre 2009 e 2013.

**Resultados:** Os doentes que possuíam menos de cinco metástases hepáticas, na maioria, foram tratados com intenção curativa por abordagem clássica (resseção do reto seguida de quimioterapia e, posteriormente, resseção hepática), simultânea (resseção do reto e hepática seguida de quimioterapia) ou inversa (resseção hepática seguida de quimioterapia e posterior resseção do reto). Quando o número de metástases hepáticas era superior, ou existiam metástases extra-hepáticas, o tratamento foi maioritariamente paliativo ou de suporte.

**Discussão:** Para os doentes que fazem tratamento com intenção curativa e, apesar da abordagem *liver first* seja atualmente uma abordagem recomendada em muitos centros de referência, a abordagem clássica e simultânea foram as mais utilizadas no CHSJ. Nos doentes que fazem tratamento paliativo, a quimioterapia foi a opção preferida, com radioterapia ou colostomia para tratamento dos sintomas do tumor primário.

**Conclusão:** Tendo em conta as inúmeras opções terapêuticas, o tratamento do CRm deve ser individualizado a cada doente.

## **Abstract**

**Introduction:** Colorectal cancer is the third most common cancer in EUA. This paper aim is systematize the treatment of patients with rectal carcinoma with synchronous liver metastases in Centro Hospitalar São João (CHSJ) and compare with the recommended in the literature.

**Material and Methods:** Clinical data was collected from 73 patients with CRm presented in Consulta de Grupo Oncológico Colorretal in CHSJ between 2009 and 2013.

**Results:** Patients who had less than five liver metastases, most were treated with curative intent with classical approach (resection of the rectum followed by chemotherapy and later liver resection), simultaneous (rectal resection and liver followed by chemotherapy) or liver first approach (liver resection followed by chemotherapy and subsequent resection of the rectum). When the number of liver metastases is five or more or if there are other metastases, treatment was mainly palliative or support.

**Discussion:** Regardless of the liver first approach being the recommended procedure in many centers for treatment with curative intent, the CHSJ most often used the synchronous and classical approaches. When the treatment with palliative intent is performed, the favorite options are palliative chemotherapy, colostomy and radiotherapy for the treatment of symptoms of the primary tumor.

**Conclusion:** In view of the many treatment options, treatment of CRm should be individualized to each patient.

**Keywords:** Rectal cancer, hepatic neoplasms, surgical procedures, chemotherapy

## Introdução

O carcinoma colorretal (CCR) é a terceira neoplasia maligna mais frequente nos EUA, quer no homem quer na mulher sendo, também, a terceira causa de morte por cancro<sup>1</sup>.

Cerca de 25% dos doentes com carcinoma colorretal têm metástases hepáticas na altura do diagnóstico e dos que não têm metástases, 25% irão desenvolvê-las no decorrer da história natural da doença<sup>2</sup>.

A cirurgia continua a ser o único tratamento potencialmente curativo do carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. A sobrevida aos 5 anos dos doentes que fazem ressecção de metástases com intuito curativo varia entre 35 e 58%<sup>3</sup>. Contudo, apenas 20% dos doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas têm critérios para a realização de tratamento cirúrgico curativo<sup>4</sup>. A cirurgia hepática é, atualmente um procedimento eficaz e seguro<sup>5</sup>.

Com os avanços na cirurgia hepática nos últimos anos, metástases que eram consideradas irressecáveis tornaram-se ressecáveis, desde que o remanescente hepático seja de 20 a 25% do volume hepático funcional total. É importante considerar que se o doente tem comorbilidades, o remanescente hepático deverá ser maior (40% da função hepática total)<sup>2,6,7</sup>. Existem várias formas de calcular o volume hepático mas, no CHSJ a mais utilizada é o *clearance* com verde de indocianina<sup>8</sup>.

Relativamente à margem de ressecção hepática, em alguns estudos recomenda-se o valor mínimo a obter para a margem ser considerada negativa de 1 cm<sup>9,10</sup>. A obtenção de margens positivas relaciona-se com menor sobrevida e aumento da recorrência local<sup>9</sup>. Contudo, a possibilidade de obtenção de margens positivas não deve ser considerada uma contraindicação absoluta à ressecção hepática<sup>11,12</sup>.

Quando existe metastização hepática e extra-hepática o prognóstico é pior, embora alguns estudos apontem algum benefício na ressecção de metástases hepáticas<sup>13-15</sup>.

Existem atualmente várias modalidades cirúrgicas para a abordagem dos doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas potencialmente curáveis.



A abordagem clássica consiste na ressecção do tumor primário seguida de quimioterapia e posteriormente ressecção das metástases, se ressecáveis<sup>4,16</sup>. Frequentemente, o intervalo varia entre 3 a 6 meses<sup>4</sup>. Com a cirurgia por estadios evita-se o efeito cumulativo dos riscos da cirurgia hepática e do reto<sup>2</sup>. Com esta abordagem, metástases hepáticas não identificadas no estadiamento inicial podem crescer e tornar-se visíveis nos exames de imagem ou, metástases previamente identificadas podem progredir e tornarem-se irressecáveis, podendo identificar-se os doentes que não respondem à quimioterapia. Mas, de igual forma, o tratamento com quimioterapia pode levar à diminuição de metástases que, inicialmente, eram irressecáveis, tornando-as passíveis de ressecção ou até ao seu desaparecimento nos exames de imagem<sup>9,16,17</sup>.

A realização de cirurgia simultânea é mais apropriada quando o tumor primário e as metástases são de pequenas dimensões e não obrigam a ressecção hepática “major”. Quando é necessário ressecar uma grande área de fígado a morbidade desta abordagem é superior<sup>18-20</sup>. Contudo, as taxas de morbidade e mortalidade obtidas na cirurgia de ressecção simultânea são comparáveis à abordagem clássica<sup>18,21,22</sup>. Está, também, associada a maior redução da carga tumoral, menor risco de disseminação, menor tempo de internamento e menor risco de complicações infecciosas<sup>4,23</sup>. Contudo, a abordagem do fígado aquando da ressecção do tumor primário pode revelar a existência de lesões que não foram visualizadas nos exames complementares e não consideradas no estadiamento inicial. Podem, também, existir micrometástases que não são visualizadas na cirurgia<sup>4</sup>. Há estudos que defendem que a abordagem em simultâneo está associada a maior taxa de recorrência<sup>20</sup>.

A abordagem inversa é uma opção terapêutica que consiste na ressecção de metástases hepáticas numa primeira fase, seguida de quimioterapia e, posteriormente, ressecção do tumor primário, desde que seja assintomático. Existe um risco de que, durante a quimioterapia, o tumor primário cresça e se torne obstrutivo, mas, também pode reduzir o seu tamanho, tornando-o mais fácil de ressecar<sup>2,24</sup>.

A realização de ecografia hepática intraoperatória permite a otimização da ressecção hepática uma vez que possibilita delinear a anatomia do tecido hepático e vasculatura<sup>21</sup>.

Estas três abordagens parecem ter resultados semelhantes em alguns estudos<sup>24</sup>.

## Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Relativamente ao tipo e à extensão da cirurgia do tumor primário, estes dependem de vários fatores como: estadiamento, a distância ao aparelho esfincteriano, os achados histopatológicos, realização de tratamento neoadjuvante e a tolerância do doente<sup>19</sup>.

As neoplasias do reto superior e médio podem ser abordadas através de uma ressecção anterior do reto (RAR), preferencialmente. Para neoplasias do reto inferior pode-se optar entre ressecção anterior baixa ou amputação abdominoperineal do reto (AAP) dependendo do envolvimento do esfíncter anal, sendo que a última implica a realização de uma colostomia permanente<sup>19</sup>.

As neoplasias do reto em estadio T3 e T4, para qualquer N e M negativo, devem ser tratadas com esquema longo de radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes para diminuir o risco de incidência de recidiva local. As neoplasias em estadio T3 e T4, com invasão ganglionar e metástases hepáticas podem ser tratadas com esquema curto de radioterapia e quimioterapia neoadjuvantes<sup>25</sup>.

Tem havido uma evolução no desenvolvimento de novos esquemas de quimioterapia para as neoplasias do reto metastizadas. Recomendam-se como tratamento de primeira linha os esquemas com 5 – fluorouracilo e leucovorin que, combinados com dois novos agentes: ou irinotecano (FOLFIRI) ou oxaliplatina (FOLFOX), melhoraram a resposta tumoral ao tratamento<sup>21,26</sup>. Esta resposta ao tratamento aumentou para 50% com melhoria da sobrevida média (superior a 20 meses)<sup>27-29</sup>.

A adição de agentes biológicos, como o bevacizumab, um anticorpo dirigido contra o fator de crescimento vascular endotelial, o cetuximab e o panitumumab, dois anticorpos monoclonais dirigidos contra o recetor do fator de crescimento epitelial mostrou-se benéfica com aumento da sobrevida e taxas de resposta<sup>30-33</sup>.

A quimioterapia pode ser feita antes da cirurgia (neoadjuvante) ou após a mesma (adjuvante). Todavia, os efeitos adversos da quimioterapia devem ser considerados, entre eles a hepatotoxicidade<sup>34</sup>.

A quimioterapia neoadjuvante pode tornar ressecáveis as metástases irressecáveis, tendo estes doentes sobrevida semelhante àqueles com metástases consideradas ressecáveis desde início, ou nas metástases que são ressecáveis, para aumentar a taxa de ressecções completas e diminuir a extensão de fígado removido<sup>2, 35</sup>.

## Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Relativamente aos doentes com metástases hepáticas ressecáveis, a quimioterapia neoadjuvante pode ajudar a selecionar aqueles que beneficiariam com cirurgia assim como verificar a resposta ao tratamento, tendo melhor prognóstico os doentes que não progridem com a quimioterapia<sup>17,36</sup>. A quimioterapia está associada ao desaparecimento de metástases sobretudo quando estas têm menos de 1 cm e quando os doentes fazem este tratamento por períodos prolongados<sup>16</sup>. No entanto, o facto de não serem detetáveis metástases na imagiologia não significa que houve uma resposta histológica completa, podendo ocorrer doença residual. É importante ressecar completamente o local onde a metástase se situava devido ao risco aumentado de recorrência<sup>9,17</sup>.

A quimioterapia adjuvante deve ser considerada naqueles doentes que fizeram ressecção hepática e que não beneficiaram de quimioterapia neoadjuvante<sup>11</sup>. Está associada a maior sobrevida e maior tempo livre de doença<sup>37</sup>.

Os avanços na radiologia da intervenção nos últimos anos contribuíram para o tratamento dos doentes com CRm<sup>2</sup>.

A embolização da veia porta pode ser usada para induzir hipertrofia compensatória no futuro remanescente hepático naqueles doentes que necessitam de uma grande ressecção hepática, sobretudo se a função hepática residual for inferior a 30%<sup>2</sup>.

A ablação por radiofrequência é uma técnica relativamente segura com baixas taxas de mortalidade e de complicações<sup>38</sup>. A técnica consiste em aumentar a temperatura local (100°C) causando necrose da metástase e lesão irreversível<sup>39</sup>. Esta técnica limita-se a doentes que possuem até 3 lesões cuja dimensão da maior não ultrapassa os 3 cm e não pode ser considerada uma alternativa à cirurgia<sup>2</sup>.

A termoablação consiste na produção de ondas que atravessam o tecido hepático e que causa necrose tecidual devida à elevação da temperatura levando a uma lesão irreversível. Esta técnica requer uma margem de segurança de 0,5 a 1 cm uma vez que a remoção parcial da metástase aumenta o risco de recorrência local<sup>39</sup>.

A quimioembolização é um procedimento que envolve a injeção de um agente citotóxico e lipiodol, que tem um ligeiro efeito embólico e que amplia a ação da quimioterapia. Este procedimento associa-se a um risco muito baixo de complicações, sendo benéfica em 80% dos doentes<sup>39</sup>.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Relativamente aos tumores primários que não são candidatos a cirurgia podem-se associar complicações como obstrução, perfuração, hemorragia e tenesmo<sup>40</sup>. A colostomia e as próteses estão indicadas em casos de obstrução<sup>40,41</sup>. O tratamento com laser pode ser benéfico no tratamento de hemorragias, obstruções e tenesmo<sup>42,43</sup>. A perfuração intestinal pode exigir uma laparotomia de emergência. A radioterapia pode estar indicada para o controlo da hemorragia e da dor<sup>40</sup>. Existem, ainda, outros tratamentos disponíveis como a coagulação com árgon plasma, eletrocoagulação, crioterapia e procedimentos de ressecção transanal<sup>40, 42</sup>.

Com o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas ocorrido nos últimos anos, os doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas têm uma sobrevida média superior a 20 meses<sup>44</sup>.

Não existe uma estratégia terapêutica global definida para estes doentes. O tratamento deve ser individualizado<sup>45</sup>.

## **Material e Métodos**

O objetivo desta dissertação é sistematizar o tratamento dos doentes com carcinoma do reto e metástases hepáticas na altura do diagnóstico (CRm) realizado no Centro Hospital de São João, EPE (CHSJ) e, posteriormente, comparar com o recomendado pela literatura.

Foi obtida aprovação do desenho de estudo pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar São João E.P.E., segundo a Declaração de Helsínquia.

Neste estudo, conduzido de forma retrospectiva, longitudinal e observacional selecionaram-se 73 doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas no período de 1 de Janeiro de 2009 a 31 de Dezembro de 2013.

Para a recolha dos dados foi utilizada a informação que constava no processo clínico eletrónico SClínico, Sistema do Apoio ao Médico e VCIntegrator.

Foram incluídos todos os doentes com adenocarcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas na altura do diagnóstico apresentados em Consulta de Grupo Oncológico Colorretal do CHSJ. Foram, ainda, incluídos os doentes que foram tratados no CHSJ mas cujo seguimento ocorreu noutro hospital.

Os critérios de exclusão abrangeram doentes que foram apresentados em reunião de Grupo Oncológico Colorretal mas cuja informação relativamente ao tratamento não constava no processo clínico eletrónico.

Neste estudo foram avaliadas as seguintes variáveis: sexo, data de nascimento, data do diagnóstico, localização da neoplasia primária, número de metástases hepáticas, metástases extra-hepáticas, data de início do tratamento, tratamento realizado, radioterapia, tipo de cirurgia e quimioterapia. Foram, ainda, incluídos dados como a colocação de prótese, quimioembolização, radiofrequência e termoablação. Foi criada uma variável que identifica os doentes que foram perdidos durante o seguimento, que corresponde aos doentes tratados no CHSJ mas cujo seguimento ocorreu noutro hospital.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Análise estatística:

Para a realização da análise estatística deste estudo recorreremos ao *SPSS® Statistics* versão 22.

Utilizámos o teste de Kolmogorov-Smirnov para a avaliação da distribuição das variáveis contínuas. A idade foi o único parâmetro normalmente distribuído ( $p > 0,02$ ).

A análise do tratamento do carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas foi realizada de forma descritiva tendo sido usadas as frequências absolutas e, no caso do estudo da variável género e localização da neoplasia primária, utilizámos, ainda, frequências relativas.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estudar as diferenças na sobrevida global relativamente ao número de metástases hepáticas e aos locais de metastização extra-hepática. Foi considerado como estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Neste estudo incluímos 73 doentes com o diagnóstico de adenocarcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas (CRm) no período de 2009 a 2013. Quarenta e três doentes eram do género masculino (58,9%) e 30 do género feminino (41,1%).

A idade média na altura do diagnóstico foi de 63,4 anos, sendo de 62,4 em homens e 64,9 em mulheres.

Relativamente à localização da neoplasia primária, em 25 doentes situava-se no reto inferior (34,2%), em 21 doentes no médio (28,8%) e em 24 doentes no superior (32,9%). Não foi possível saber a localização da neoplasia primária em 3 doentes.

Dos doentes incluídos, 54 possuíam apenas metástases hepáticas dos quais 14 apresentavam uma, 6 duas, 1 três, 6 quatro e 27 cinco ou mais metástases. (Tabela 1)

“Inserir Tabela nº 1 aqui”

Dos 14 doentes com uma metástase hepática, 1 doente fez tratamento de suporte (tinha 94 anos).

Um doente foi submetido a ressecção hepática e quimioterapia com 5-fluouracilo e leucovorin com oxaliplatina ou irinotecano (FOLFOX/FOLFIRI). Recebeu, também, radioterapia para tornar a neoplasia primária ressecável, o que não foi possível.

Dois doentes foram submetidos ao tratamento inverso [hepatectomia parcial seguida de quimioterapia e, posteriormente RAR (incompleta num deles com realização de colostomia)]. Um deles recebeu FOLFOX/FOLFIRI com panitumumab. O outro foi tratado com capecitabina com irinotecano ou oxaliplatina (capecitabina).

Três doentes foram submetidos ao tratamento clássico com RAR seguida de quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI e, posteriormente, hepatectomia parcial. Em 2 doentes adicionou-se cetuximab tendo havido progressão da doença.

Sete doentes foram submetidos a cirurgia simultânea (ressecção do reto e hepatectomia parcial) seguida de quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI ou capecitabina. Realizou-se RAR nos 4 doentes com neoplasia do reto superior e do reto médio e AAP nos 2 doentes com neoplasia no reto inferior, sendo que num deles, a ressecção hepática foi incompleta.

Dos 6 doentes com duas metástases hepáticas, optou-se por cirurgia simultânea (RAR e hepatectomia parcial) seguida de quimioterapia em 4 doentes. Dos 2 doentes

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

com neoplasia do reto superior, 1 recebeu FOLFOX/FOLFIRI e outro doente recebeu capecitabina e bevacizumab. Um doente com neoplasia do reto médio recebeu capecitabina. Num doente não foi possível saber a localização da neoplasia primária, tendo recebido FOLFOX/FOLFIRI e capecitabina.

Num doente, com neoplasia no reto superior irresssecável, optou-se por realizar colostomia e quimioterapia paliativa com FOLFOX/FOLFIRI e cetuximab. Um doente com neoplasia no reto inferior foi submetido a RAR baixa seguida de FOLFOX/FOLFIRI.

No doente com três metástases hepáticas a neoplasia estava localizada no reto superior, tendo sido submetido a RAR seguida de FOLFOX/FOLFIRI e, posteriormente, hepatectomia.

Dos 6 doentes com quatro metástases hepáticas, 3 foram submetidos à abordagem clássica (cirurgia do reto seguida de quimioterapia e, posteriormente, hepatectomia parcial). Um doente com neoplasia no reto superior foi submetido a RAR e quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI, capecitabina e bevacizumab. Outro doente com neoplasia no reto superior foi submetido a RAR e fez FOLFOX/FOLFIRI e capecitabina. Um doente com neoplasia no reto médio foi tratado com RAR e, como a margem proximal foi positiva, posteriormente foi submetido a AAP seguida de radioterapia paliativa. Este doente fez quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI e cetuximab.

Três doentes fizeram, apenas, quimioterapia. Dois doentes receberam FOLFOX/FOLFIRI e cetuximab e 1 fez, ainda, capecitabina. O outro doente fez FOLFOX/FOLFIRI e bevacizumab.

Vinte e sete doentes tinham cinco ou mais metástases hepáticas.

Cinco doentes foram submetidos a resseção do reto e quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI seguida de hepatectomia parcial em dois tempos (abordagem clássica). Um doente com neoplasia do reto superior foi submetido a RAR e tratado com FOLFOX/FOLFIRI, cetuximab, capecitabina e bevacizumab. Antes da resseção hepática foi submetido a embolização de um ramo da veia porta. Contudo, na segunda cirurgia de resseção hepática não foi possível ressecar todas as metástases. Um doente com neoplasia no reto médio foi submetido a RAR, FOLFOX/FOLFIRI, capecitabina e bevacizumab. Na segunda resseção hepática não foi possível ressecar todas as metástases. Dos 3 doentes com neoplasia no reto inferior, 1 foi tratado com RAR e FOLFOX/FOLFIRI, outro foi submetido a RAR seguida de FOLFOX/FOLFIRI com cetuximab



Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

e a segunda ressecção hepática foi incompleta. Um doente foi submetido a RAR, fez FOLFOX/FOLFIRI e bevacizumab seguida de ressecção hepática.

Dois doentes foram submetidos a RAR, por neoplasia no reto médio, e ressecção hepática (uma delas foi incompleta) seguida de quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI e bevacizumab.

Seis doentes foram submetidos a cirurgia da neoplasia primária seguida de quimioterapia. Um doente com neoplasia no reto superior foi tratado com RAR e FOLFOX/FOLFIRI e cetuximab. Três doentes com neoplasia no reto médio foram tratados com RAR e FOLFOX/FOLFIRI. Um fez, ainda, bevacizumab. Dos 2 doentes com neoplasia no reto inferior, 1 foi submetido a RAR e FOLFOX/FOLFIRI com bevacizumab e 1 a AAP e FOLFOX/FOLFIRI.

Um doente com neoplasia no reto inferior foi submetido, apenas, a AAP.

Sete doentes receberam, apenas, quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI. Um desses doentes recebeu cetuximab, 1 recebeu bevacizumab e 1 recebeu os 2 tratamentos biológicos. Dessas neoplasias, 4 situavam-se no reto inferior: em 3 foram feitas colostomias paliativas. Num doente realizou-se, para além da quimioterapia, termoablação das metástases hepáticas.

Três neoplasias localizavam-se no reto médio, tendo-se feito 2 colostomias e colocado prótese no outro doente. Dos doentes com colostomia, 1 recebeu cetuximab. Num caso em que se fez colostomia, a doença progrediu, tendo recebido vários esquemas com FOLFOX/FOLFIRI, cetuximab e bevacizumab, embolização portal e radiofrequência para tratar as metástases hepáticas.

Seis doentes receberam tratamento de suporte. Dos 2 com neoplasia no reto superior, 1 colocou prótese. Dos restantes, 2 tinham neoplasia no reto médio e 2 no inferior.

Desta forma, o tratamento cirúrgico com intenção curativa foi realizado em vinte e um doentes (38,9%). Um doente (4,8%) foi submetido à abordagem *liver first*, nove (42,9%) à abordagem clássica e onze (52,4%) à cirurgia simultânea.

Dezanove doentes possuíam, além de metástases hepáticas, metastização noutros órgãos.

“Inserir Tabela nº 2 aqui”

Catorze doentes tinham metastização hepática e pulmonar.

## Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Um doente que possuía neoplasia no reto inferior, uma metástase pulmonar e duas metástases hepáticas foi submetido a quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI, cetuximab e colocou prótese.

Dois doentes possuíam duas metástases pulmonares. Um deles tinha neoplasia no reto médio e duas metástases hepáticas, sendo submetido a quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI seguida de ressecção hepática. Não foi operado ao reto, tendo recebido, apenas, radioterapia antálgica e anti-hemorrágica para a neoplasia primária. Um doente com neoplasia no reto inferior e cinco ou mais metástases hepáticas foi submetido a colostomia e tratamento de suporte.

Dos 11 doentes que tinham quatro ou mais metástases pulmonares, 1 doente possuía neoplasia no reto médio e uma metástase hepática tendo recebido tratamento de suporte. Um doente com neoplasia no reto superior e com quatro metástases hepáticas foi submetido a RAR e hepatectomia incompleta simultaneamente seguida de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI, capecitabina e bevacizumab).

Nove doentes possuíam cinco ou mais metástases hepáticas. Um doente foi proposto para fazer quimioterapia paliativa mas perdeu-se no seguimento, não se havendo informações acerca do esquema aplicado. Dos 2 doentes que tinham neoplasia no reto superior, 1 recebeu FOLFOX/FOLFIRI e bevacizumab, sendo submetido, também, a radioterapia anti-hemorrágica. No outro doente fez-se uma colostomia. Dos 2 doentes com neoplasia no reto inferior que receberam capecitabina, 1 foi submetido a radioterapia antálgica. Dos 3 doentes que receberam, apenas, tratamento de suporte, 1 possuía neoplasia no reto inferior e 1 no reto médio, tendo sido colocada uma prótese neste último. Não foi possível saber a localização da neoplasia primária num doente. Num doente com neoplasia no reto inferior não foi possível ressecar toda a neoplasia primária tendo-se realizado colostomia. O mesmo recebeu quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI.

Dois doentes tinham carcinomatose peritoneal. Um doente com neoplasia no reto inferior e três metástases hepáticas foi submetido a RAR com impossibilidade de ressecar toda a neoplasia por invasão de estruturas adjacentes (R2), tendo-se realizado colostomia e administrado FOLFOX/FOLFIRI. Um doente com neoplasia no reto médio e duas metástases hepáticas foi submetido a RAR e capecitabina.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

Um doente com neoplasia do reto inferior possuía metástases ósseas e múltiplas metástases hepáticas, tendo recebido FOLFOX/FOLFIRI e bevacizumab.

Dois doentes possuíam metástases hepáticas e pulmonares múltiplas e, ainda, noutros locais. Um possuía neoplasia no reto superior sendo tratado com FOLFOX/FOLFIRI, capecitabina e radioterapia antálgica. O outro doente tinha neoplasia no reto médio tendo-se tentado realizar uma RAR mas, por impossibilidade de resseção completa, realizou-se colostomia.

Dos 54 doentes só com metástases hepáticas, a sobrevida mediana dos doentes com uma metástase foi de 72 meses, 82 meses quando os doentes possuíam duas metástases, 35 meses quando três, 26 meses quando quatro e 27 meses quando portadores de cinco ou mais metástases hepáticas. Não foram obtidos resultados estatisticamente significativos no que respeita à sobrevida quando o número de metástases hepáticas aumenta.

Quando, para além de metastização hepática, os doentes possuíam metástases pulmonares a sobrevida foi de 7 meses, 15 meses se tivessem metastização óssea, 11 meses se carcinomatose peritoneal e 1 mês se metastização em vários órgãos (pulmão, osso, adenopatias,...) Não foram obtidos resultados estatisticamente significativos no que diz respeito à sobrevida quando, para além de metástases hepáticas, são encontradas metástases noutros locais.

## Discussão

No grupo de doentes só com metástases hepáticas, o tratamento cirúrgico com intenção curativa foi realizado em vinte e um doentes (38,9%). Um doente (4,8%) foi submetido à abordagem *liver first*, nove (42,9%) à abordagem clássica e onze (52,4%) à cirurgia simultânea. Assim sendo, apesar de, cada vez mais se enfatizar a abordagem inversa, no CHSJ a abordagem clássica e a simultânea continuam a ser as abordagens cirúrgicas mais elegidas.

No estudo de Brouquet et al.<sup>24</sup> encontraram resultados semelhantes entre doentes que realizaram quer a cirurgia clássica, simultânea e inversa. A escolha da melhor abordagem deve ser individualizada a cada doente.

No nosso estudo, a maioria dos doentes submetidos a qualquer uma das três abordagens referidas possuía apenas metástases hepáticas. Apenas um doente com metastização hepática e pulmonar foi submetido a cirurgia simultânea.

Relativamente ao tipo de cirurgia realizada para o tumor primário, a maioria dos doentes com neoplasia no reto superior e médio realizaram ressecção anterior do reto. Em seis doentes com neoplasia primária situada no reto inferior foi realizada uma ressecção anterior baixa. Estes dados são corroborados pelo estudo de Meredith et al.<sup>19</sup> que refere que a abordagem preferida para os tumores localizados no reto superior e médio é a ressecção anterior. Para as neoplasias no reto inferior consideram-se a ressecção anterior do reto e a amputação abdominoperineal<sup>19</sup>. No nosso estudo, a amputação abdominoperineal foi realizada em cinco doentes com neoplasia localizada no reto inferior. Contudo, também foi a opção terapêutica num doente com neoplasia localizada no reto médio. Assim, cada vez menos se fazem amputações abdominoperineais.

Nos doentes com cinco ou mais metástases pode fazer-se hepatectomia em dois tempos, podendo, ainda assim, ser incompleta, embora a embolização portal, a radiofrequência e a termoablação sejam boas armas para o controlo das metástases.

Os doentes com metastização noutros órgãos maioritariamente fizeram quimioterapia ou tratamento de suporte mas, em dois casos com metástases

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

pulmonares fizeram hepatectomia. Desta forma, doentes com metástases pulmonares podem ser candidatos a hepatectomia.

O papel da radioterapia no CRm nos doentes do CHSJ é limitado ao tratamento da neoplasia primária. A maioria dos doentes tratados com radioterapia foi com intuito paliativo, com doença primária avançada e metastização hepática múltipla. As indicações para radioterapia paliativa nestes doentes foram as queixas álgicas e hemorrágicas.

A radioterapia, segundo a literatura, é um dos tratamentos mais frequentemente realizados nos doentes que apresentam complicações decorrentes da neoplasia primária irresssecável, nomeadamente hemorragia, dor e tenesmo<sup>40</sup>.

A radioterapia neoadjuvante foi administrada com o intuito de reduzir o tamanho e extensão da neoplasia. Assim sendo, apesar do interesse na radioterapia ter vindo a crescer, o seu papel no tratamento do CRm nos doentes do CHSJ ainda é bastante restrito, optando-se pelo esquema curto.

A principal causa da realização de colostomias permanentes foi a irresssecabilidade da neoplasia primária.

A colostomia é um tratamento utilizado para paliação do carcinoma do reto, sobretudo quando há complicações, nomeadamente obstrução<sup>40,41</sup>. A colocação de prótese, sobretudo nas lesões do reto superior e médio permite evitar a colostomia e o seu impacto na qualidade de vida, embora a colocação de prótese não esteja isenta de complicações como a migração, perfuração ou a obstrução<sup>40</sup>. Contudo, no CHSJ, a colostomia é o método concretizado mais frequentemente.

Diversos tratamentos realizados para tratar complicações decorrentes do crescimento da neoplasia primária como coagulação com árgon plasma ou laser, descritos, em muitos estudos, como tendo benefícios em termos de qualidade de vida, não são procedimentos adotados, habitualmente, pelo CHSJ<sup>42</sup>. Desta forma, no CHSJ, terapêuticas paliativas para o carcinoma do reto metastizado incluem cirurgias de resseção, radioterapia, colostomia, prótese e quimioterapia.

A quimioterapia com FOLFOX/FOLFIRI ou capecitabina foi realizada como tratamento sistémico de primeira linha em todos os doentes que realizaram quimioterapia, independentemente do número de metástases, quer hepáticas, quer extra-hepáticas.

A adição de agentes biológicos é uma estratégia adotada para o tratamento do CRm no CHSJ. É utilizada a associação de agentes biológicos quer em doentes que realizam cirurgia com intuito curativo, quer em doentes que fazem quimioterapia com intenção paliativa com ou sem tratamento cirúrgico, desde que os doentes a tolerem.

Segundo o estudo de Torino F. *et al.*, a sobrevida aumenta quando se utiliza a associação de agentes biológicos, nomeadamente bevacizumb, ao esquema de quimioterapia baseado em 5-fluouracilo e leucovorin<sup>30</sup>.

A maioria dos doentes que apenas foram tratados com quimioterapia paliativa possuía metástases hepáticas múltiplas consideradas irresssecáveis.

Atualmente tem havido grandes avanços na radiologia da intervenção, no entanto, esta abordagem ainda não era prática corrente nos doentes do CHSJ no período estudado. Um dos doentes foi submetido a embolização portal e radiofrequência. Contudo, este doente também era seguido no Hospital de Navarra, onde foram aplicados estes tratamentos, com intuito paliativo uma vez que, apesar dos diversos esquemas de quimioterapia, a doença progrediu. O mesmo doente possuía metastização múltipla. Contudo, num estudo é referido que a ablação por radiofrequência está, idealmente indicada nos doentes que, no máximo, possuam três metástases hepáticas tendo, a maior delas, menos de três centímetros<sup>2</sup>.

Um doente submetido a embolização portal possuía várias metástases hepáticas tendo sido submetido a embolização do ramo direito da veia porta antes da resseção hepática. A embolização portal está indicada, segundo a literatura, no tratamento de metástases hepáticas do carcinoma do reto, uma vez que, induz hipertrofia compensatória do futuro remanescente hepático para aqueles doentes que necessitam de uma grande resseção hepática<sup>2</sup>.

Um doente com metastização hepática múltipla foi submetido a termoablação e quimioterapia paliativa. No entanto, não foi possível continuar o seguimento deste doente. Não obstante, nos métodos termoablativos devem ser respeitadas as margens de 0,5 a 1 cm dado que a remoção parcial das metástases está associada à recorrência, ainda que seja noutro local que não na área que foi sujeita a termoablação<sup>39</sup>.

Neste estudo não foi possível demonstrar que o aumento do número de metástases hepáticas se correlaciona com menor sobrevida. Como se pode verificar os doentes que possuem duas metástases hepáticas têm uma sobrevida mediana superior

aos que só possuem uma, o que pode ser explicado por um número reduzido de doentes em cada grupo (6 e 14 doentes respetivamente). O mesmo explica a maior sobrevida dos doentes com cinco ou mais metástases hepáticas relativamente aos que têm quatro (27 e 6 doentes respetivamente).

Contudo, apesar de não termos obtido resultados significativos no que respeita à sobrevida, verifica-se que à medida que aumenta o número de metástases hepáticas, a possibilidade da sua resseção vai diminuindo, optando-se pela realização de resseção incompleta, quimioterapia ou tratamento de suporte. Assim sendo, o maior número de metástases reduz a possibilidade de cura.

Tal como aconteceu na análise do número de metástases, no que diz respeito à metastização extra-hepática, o número de doentes em cada um dos grupos é igualmente reduzido, não sendo comparáveis as sobrevidas do ponto de vista de significância estatística.

Contudo, neste estudo o segundo local mais frequente de metastização foi o pulmão, o que está de acordo com vários artigos<sup>46</sup>, comparativamente ao número de doentes com carcinomatose peritoneal e lesões ósseas muito mais reduzido.

Assim sendo, a maior limitação deste estudo é o reduzido número de doentes da amostra. Deste modo, será necessário um estudo com uma maior amostragem para a obtenção de resultados significativos no que diz respeito à sobrevida consoante cada tratamento aplicado.

## **Conclusão**

Segundo o nosso estudo, as abordagens clássica e simultânea são as preferidas no CHSJ para o tratamento do carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. A escolha entre as duas opções deve ser individualizada a cada doente.

O tipo de cirurgia para o tratamento do tumor primário é selecionado em função da sua localização.

Os tratamentos endoscópicos para redução e tratamento de metástases hepáticas estão em constante progresso, no entanto, no CHSJ, ainda são técnicas infrequentemente executadas.

Relativamente ao tratamento sistémico, a quimioterapia baseada em 5-fluouracilo e leucovorin com oxaliplatina ou irinotecano é o tratamento realizado em primeira linha, quer no tratamento curativo, quer paliativo dos doentes. A adição de um agente biológico, se os doentes tolerarem, parece trazer benefícios adicionais.

Nos doentes que realizam tratamento paliativo, a colostomia é a opção preferida quando a neoplasia primária se torna obstrutiva, embora a colocação de prótese seja benéfica em alguns doentes, dependendo da localização da neoplasia primária. Nos doentes com algias significativas e hemorragia foi realizada radioterapia paliativa.

Para concluir, embora haja cada vez mais opções terapêuticas, o tratamento dos doentes com carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas deve ser definido por uma equipa multidisciplinar e individualizado a cada doente, consoante o estadió da sua doença, bem como das suas comorbilidades.



## Referências

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64: 9-29.
2. Dimitroulis D, Nikiteas N, Troupis T, Patsouras D, Skandalakis P, Kouraklis. Role of surgery in colorectal liver metastases: too early or too late?. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3484-490.
3. Pawlik TM, Choti MA. Shifting from Clinical to Biologic Indicators of Prognosis After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *Current Oncology Reports* 2007; 9: 193-201.
4. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future. *EJSO* 2010; 36: 1044-1046.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg.* 1999; 230:309-18.
6. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010; 102:1313-8.
7. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg.* 2003; 237:686-91.
8. Ge PL, Du SD, Mao YL. Advances in preoperative assessment of liver function. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014; 13: 361-370.
9. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2005; 241: 715-724.
10. Pawlik TM, Choti MA, Surgical Therapy for Colorectal Metastases to the Liver. *J Gastrointest Surg.* 2007; 11:1057-1077.
11. Nordlinger B, Cutsem EV, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology.* 2009; 20: 985-992.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

12. Virani S, Michaelson JS, Hutter MM, Lancaster RT, Warshaw AL, Henderson WG, et al. Morbidity and Mortality after Liver Resection: Results of the Patient Safety in Surgery Study. *J Am Coll Surg*. 2007; 204: 1284-92.
13. Neeff H, Horth W, Makowiec F, Fischer E, Imdahl A, Hopt UT, et al. Outcome after Resection of Hepatic and Pulmonary Metastases of Colorectal Cancer. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 1813-20.
14. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *EJSO*. 2009; 35: 1299-305.
15. Huh JW, Cho CK, Kim HR, Kim YJ. Impact of Resection for Primary Colorectal Cancer on Outcomes in Patients with Synchronous Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 1258-64.
16. Van Vledder MG, Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *J Gastrointest Surg*. 2010; 14: 1691-700.
17. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3939-45.
18. Tsoulfas G, Pramateftakis MG. Management of Rectal Cancer and Liver Metastatic Disease: Which Comes First?. *International Journal of Surgical Oncology* 2012; 2012: 1-5.
19. Meredith KL, Hoffe SE, Shibata D. The Multidisciplinary Management of Rectal Cancer, *Surg Clin N Am*. 2009; 89: 177-215.
20. Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*. 2010; 97: 1279-89.
21. Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 4067-4075.
22. Santibanes E, Fernandez D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

- malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg.* 2010; 34: 2133-40.
23. Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer - a systematic review. *Colorectal Dis.* 2008; 11: 3-10.
24. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical Strategies for Synchronous Colorectal Liver Metastases in 156 Consecutive Patients: Classic, Combined or Reverse Strategy? *J Am Coll Surg.* 2010; 210: 934-41.
25. Kye BH, Cho HM. Overview of Radiation Therapy for Treating Rectal Cancer. *Ann Coloproctol.* 2014; 30: 165-174.
26. Cutsem, E. V.; Cervantes, A.; Nordlinger, B.; Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up; *Annals of Oncology.* 2014; 21: 1-9.
27. Wang P, Chen Z, Huang WX, Liu LM. Current preventive treatment for recurrence after curative hepatectomy for liver metastases of colorectal carcinoma: A literature review of randomized control trials. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3817-3822.
28. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005; 16: 1311-9.
29. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Kohne CH, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 2037-45.
30. Torino F, Sarmiento R, Gasparini G. The contribution of targeted therapy to the neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2013; 87: 283-305.
31. Cutsem EV, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chien CRC, Makhson A, et al., Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer, *N Engl J Med.* 2009; 360: 1408-1417.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

32. O'neil BH, Goldberg RM. Innovations in Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: An Update of Recent Clinical Trials. *The Oncologist*. 2008; 13: 1074-1083.
33. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2335-42.
34. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, Torbenson M, Schulick R, Choti MA. Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Impact on Hepatic Histology and Postoperative Outcome. *J Gastrointest Surg*. 2007;11: 860-8.
35. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1829-35.
36. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008; 8:120.
37. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of Multimodality Therapy for Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases: a Retrospective Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 1809-19.
38. Wong SL, Mangu PB, Choti MA, Crocenzi TS, Dodd GD, 3rd, Dorfman GS, et al., American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 493-508.
39. Konopke R, Roth J, Volk A, Pistorius S, Folprecht G, Zoepfel K, et al. Colorectal Liver Metastases: an Update on Palliative Treatment Options; *J. Gastrointest Liver Dis*. 2012; 21: 83-91.
40. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: The surgeon meets the oncologist, *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7602-7621.
41. Fazio VW. Indications and Surgical Alternatives for Palliation of Rectal Cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2004; 4: 262-265.

Carcinoma do reto com metástases hepáticas síncronas. Que opções terapêuticas?

42. Kimmey MB. Endoscopic Methods (Other Than Stents) for Palliation of Rectal Carcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004; 8: 270-272.
43. Wasserberg N, Kaufman HS. Palliation of colorectal cancer, *Surgical Oncology* 2007; 16: 299-310.
44. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in Chemotherapy for Colorectal Cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006; 4: 808-821.
45. Saltz LB. Palliative Management of Rectal Cancer: The Roles of Chemotherapy and Radiation Therapy. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2004; 8: 274-276.
46. Kim HJ, Kye BH, Lee JI, Lee SC, Lee YS, Lee JK, et al. Surgical Resection for Lung Metastases from Colorectal Cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2010; 26: 354-358.

**Tabela 1** – Tratamento realizado pelos doentes que apenas possuíam metastização hepática

Nr. DE DOENTES	LOCALIZAÇÃO	TRATAMENTO	CIRURGIA DO RETO	C	P	RT	TA	EP	RF
<b>1 Metástase: 14 doentes</b>									
1	R. Superior (1)	Suporte							
1	R. Inferior (1)	Resseção hepática seguida de QT				1			
3	R. Superior (3)	Tratamento clássico	RAR						
7	R. Superior (4) R. Médio (1) R. Inferior (2)	Cirurgia simultânea seguida de QT	RAR AAP						
2	R. Superior (1) R. Inferior (1)	Tratamento invertido	RAR	1		1			
<b>2 Metástases: 6 doentes</b>									
4	R. Superior (2) R. Médio (1) Desconhecido (1)	Cirurgia simultânea seguida de QT	RAR						
1	R. Superior (1)	QT		1					
1	R. Inferior (1)	Resseção do reto seguida de QT	RAR						
<b>3 Metástases: 1 doente</b>									
1	R. Superior (1)	Tratamento clássico	RAR						
<b>4 Metástases: 6 doentes</b>									
3	R. Superior (2) R. Médio (1)	Tratamento clássico	RAR RAR + AAP			1			
3	R. Superior (1) R. Médio (1)	QT							
<b>Maior ou igual a 5 metástases: 27 doentes</b>									
5	R. Superior (1) R. Médio (1) R. Inferior (3)	Tratamento clássico	RAR RAR (2) AAP (1)					1	
2	R. Médio (2)	Cirurgia simultânea seguida de QT	RAR						
6	R. Superior (1) R. Médio (3) R. Inferior (2)	Resseção do reto seguida de QT	RAR RAR AAP						
1	R. Inferior (1)	Resseção do reto	AAP						
7	R. Médio (3) R. Inferior (4)	QT		2 3	1		1	1	1
6	R. Superior (2) R. Médio (2) R. Inferior (2)	Suporte			1				

QT: Quimioterapia; R: Reto; C: Colostomia; P: Prótese; RT: Radioterapia; TA: Termoablação; EP: Embolização portal; RAR: Resseção anterior do reto; AAP: Amputação abdominoperineal; RF: Radiofrequência

**Tabela 2** – Tratamento realizado pelos doentes com metástases hepáticas e extra-hepáticas.

Nr. DE DOENTES	Nr. DE MX HEPÁTICAS	LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	TRATAMENTO	CIRURGIA DO RETO	C	P	RT
<b>Metástases Pulmonares: 14 doentes</b>							
1 Metástase Pulmonar: 1 doente							
1	2 Mx	R. Inferior (1)	QT			1	
2 Metástases Pulmonares: 2 doentes							
1	2 Mx	R. Médio (1)	QT seguida de resseção hepática				1
1	≥5 Mx	R. Inferior (1)	Suporte		1		
4 Metástases Pulmonares: 11 doentes							
1	1 Mx	R. Médio (1)	Suporte				
1	4 Mx	R. Superior (1)	Cirurgia simultânea seguida de QT	RAR			
9	≥5 Mx	R. Superior (2)	QT (2)		1		1
		R. Médio (1)	Suporte			1	
		R. Inferior (4)	QT (3)		1		1
			Suporte (1)				
		Desconhecido (2)	QT (1)				
			Suporte (1)				
<b>Carcinomatose Peritoneal: 2 doentes</b>							
1	3 Mx	R. Inferior (1)	Resseção do reto seguida de QT	RAR	1		
1	2 Mx	R. Médio (1)	Resseção do reto seguida de QT	RAR			
<b>Osso: 1 doente</b>							
1	≥5 Mx	R. Inferior (1)	QT				
<b>Outras Localizações: 2 doentes</b>							
2	≥5 Mx	R. Superior (1)	QT				1
		R. Médio (1)	Suporte		1		

Nr.=Número; Mx=Metástases; QT=Quimioterapia; R.=Reto; C=Colostomia; P=Prótese; RT=Radioterapia; RAR=Resseção anterior do reto.

## **Agradecimentos**

À Mestre Elisabete Barbosa, não só pela orientação e disponibilidade, mas também pelos conhecimentos que me transmitiu e me possibilitaram a realização deste estudo.

À Dra. Ana Beatriz Almeida, do Serviço de Cirurgia Geral, pela colaboração na análise estatística.



## **Anexos**

1. Aprovação da Comissão de Ética para a Saúde
2. Normas de publicação




Exmo. Senhor

Presidente do Conselho de Administração do  
Centro Hospitalar de S. João – EPE

**Assunto:** Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

**Nome do Investigador Principal:** Ana Esperança Pinto Pedrosa  
(Aluna de Mestrado Intearado em Medicina - FMUP) 

**Título do projecto de investigação:** Carcinoma do reto metastizado na altura do diagnóstico. Que opções terapêuticas?

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Cirurgia geral   
do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe,  
solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua  
efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do  
Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual  
endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 6 / Outubro / 2014

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Ana Esperança Pinto Pedrosa

## **Comissão de Ética para a Saúde – Centro Hospitalar São João**

### **Parecer**

**Título do Projecto:** Carcinoma do recto metastizado na altura do diagnóstico. Que opções terapêuticas?

**Nome do Investigador Principal:** Ana Esperança Pinto Pedrosa

**Local onde sera realizado o estudo:** Serviço de Cirurgia Geral do CHSJ, havendo autorização do respectivo Director do Serviço para a realização do mesmo. Apresenta Declaração de Elo de Ligação.

**Objectivo do estudo:** Analisar o tratamento que é feito aos doentes com carcinoma do recto já metastizado no momento do diagnóstico no CHSJ, EPE e posteriormente comparar com o tratamento recomendado nos estudos internacionais. Pretende-se avaliar a melhor abordagem nestes doentes para lhes permitir a maior sobrevida possível com a melhor qualidade.

**Período previsto de conclusão:** Março 2015

**Benefício:** N/A

**Risco:** N/A

**Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio:** N/A

**Confidencialidade dos dados:** está garantida a confidencialidade dos dados e esta informação será restrita à investigadora principal e aos restantes membros da equipa de investigação.

A Investigadora Principal dispõe de competência técnica e científica para a realização do estudo.

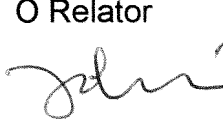
O estudo não prevê a realização de questionários.

**Custos:** O estudo não prevê custos acrescidos para a instituição.

**Parecer:** Em face da análise do protocolo de estudo, proponho a sua aprovação pela CES do CHSJ.

Porto, CHSJ, 30 de novembro de 2014

O Relator



John Preto  
Cirurgia Geral  
35634

Dr. John Preto

**7. SEGURO**

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☐

NÃO APLICÁVEL ☒

**8. TERMO DE RESPONSABILIDADE**

Eu, Ana Esperança Pinto Pedrosa,

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 6 / Outubro / 2014

Ana Esperança Pinto Pedrosa  
O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de  
303 de Setembro  
2014

A Comissão de Ética para a Saúde  
APROVA por unanimidade o parecer do  
Relator, pelo que nada tem a opor à  
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida  
Presidente da Comissão de Ética

# Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



## Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA  
Acta Med Port 2015, 26 Janeiro 2015

### 1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

### 2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

### 3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

**Lema:** "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

### 4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site [www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com) e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa, em

2014, foi de aproximadamente de 20% dos mais de 700 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

### 5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final
4. Concordam que são responsáveis pela exactidão e integridade de todo o trabalho

As condições 1, 2, 3 e 4 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

## 6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: \_\_\_\_\_ (ref. \_\_\_\_\_)

AMP \_\_\_\_\_) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

### Todos os Autores devem assinar

Data: \_\_\_\_\_

Nome (maiúsculas): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

## 7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

## 8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

## 9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

## 10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de

estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores

dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

## 11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

## 12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da



revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.

c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.

d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.

e) A identidade dos revisores é confidencial.

f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.

g) O editor-chefe tem total independência editorial.

h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.

i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.

j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.

k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.

l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.

m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

### 13. NORMAS GERAIS

#### ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o "AMA Manual of Style", 10th ed. e/ou "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, "Analisámos dados", e não "Os dados foram analisados". Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; "Os autores gostariam de agradecer". Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

### SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via "Submissão Online" da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

#### Na primeira página/ página de título:

a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo

b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)

c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho

d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito

e) Título breve para cabeçalho

#### Na segunda página

a) Título (sem autores)

b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

#### Na terceira página e seguintes:

##### ■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

##### ■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

## ■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

## ■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

## ■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

## ■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

## ■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

## ■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

**Abreviaturas:** Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

**Unidades de Medida:** As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

**Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos:** Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

## IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

**Legendas:** Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

**Tabelas:** É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

**Legenda/Título das Tabelas:** Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

**Figuras:** Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

**Legenda das Figuras:** Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

## AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

## REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994<sup>13</sup> and in multiple sclerosis.<sup>14</sup>”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço.<sup>5-9</sup>

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula.<sup>12,15,18</sup>

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

**Notas:** Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

### Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

#### 1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

#### 2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

## Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

### 1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

### 2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

### Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

### Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

### Documento electrónico:

#### 1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

#### 2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

#### 3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

## PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

## ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

## NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.